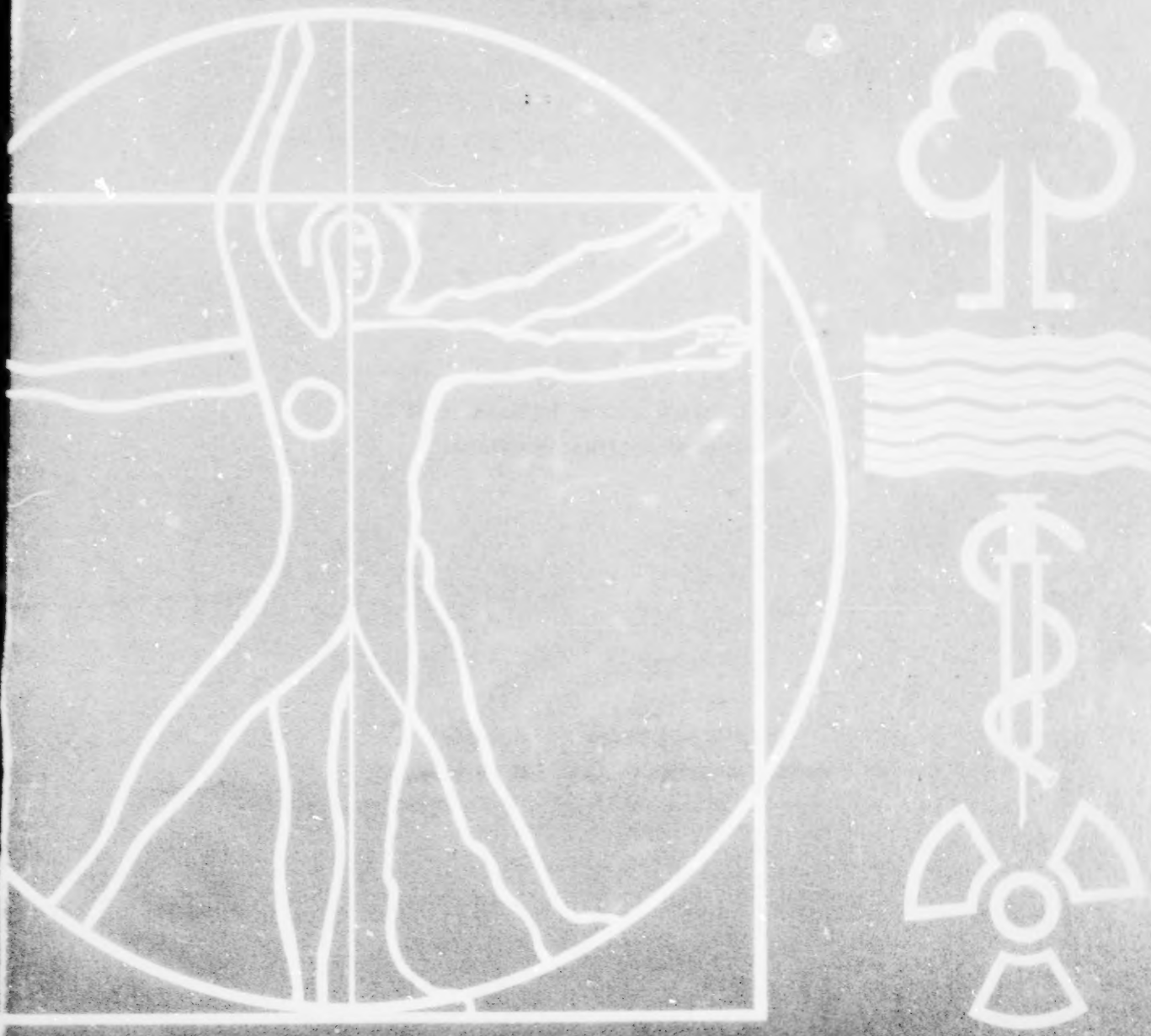
Canada

Health and Welfare Canada

Santé et Bien-être social Canada

82-EHD-100

results of quality control studies of technetium 99m labelled radiopharmaceuticals prepared from kits (1980-81)



84- 4992

RESULTS OF QUALITY CONTROL STUDIES OF TECHNETIUM 99m LABELLED RADIOPHARMACEUTICALS PREPARED FROM KITS (1980-81)

Environmental Health Directorate
Health Protection Branch

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare

83-EHD-100

COPIES OF THIS REPORT CAN BE OBTAINED FROM:

Public Affairs Directorate,
Department of National Health and Welfare,
5th Floor,
Brooke Claxton Building,
Ottawa, K1A 0K9

Également disponible en français sous le titre "Résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires 1980-1981

ABSTRACT

This report summarizes the results of quality control studies of Tc 99m labelled human serum albumin, macroaggregated albumin, bone imaging and reticuloendothelial system imaging radiopharmaceuticals prepared from commercially available kits. It includes all analyses performed from January 1980 to December 1981 by the radiopharmaceutical quality control section of the Radiation Protection Bureau. These results were obtained by the application of various in vitro and animal (mouse) biodistribution studies. This report is the third of a series being published for the benefit of hospital nuclear medicine departments and kit manufacturers, and is in line with the Government's policy to make non-proprietary information more readily available.

Appreciation is expressed to the manufacturers for supplying the samples which are the subject of this report.

TABLE OF CONTENTS

	Page
Introduction	1
Specifications	1
Analytical Techniques	2
Sample Formulations	4
Results and Discussion	9
References	11
Tables	12

INTRODUCTION

The Radiation Protection Bureau of Health and Welfare Canada conducts a program to monitor the quality of Tc 99m labelled radiopharmaceuticals prepared from commercially available kits. A kit contains all the ingredients, except the Tc 99m, required to formulate the radioactive drug. These products are included in Schedule C of the Food and Drugs Act and are subject to the requirements of Part C, Division 3 of the Regulations.

This report summarizes the results of analyses performed on human serum albumin (HSA), macroaggregated albumin (MAA) and bone imaging kits received from six manufacturers during 1980 and 1981. Initially the bone imaging kits included medronate sodium, etidronate sodium, sodium pyrophosphate and sodium pyro- and trimeta-phosphates. By April 1981 all Canadian licensed manufacturers had decided to cease distribution of the etidronate sodium formulation. Kits used for the preparation of reticuloendothelial system (RES) imaging agents (sulfur colloid, albumin colloid and phytate) were added to the program in July 1980. Amersham's tin colloid kit was not available until April 1982. Previous reports [1,2] presented results for samples received to the end of 1979.

SPECIFICATIONS

The ultimate measure of the quality of radiopharmaceuticals prepared from kits is whether or not they are clinically useful. The concept of clinical efficacy is difficult to determine quantitatively since it incorporates many variables. In general, however, it may be thought of as the ability of a radiopharmaceutical to generate clinically useful data without exposing the patient to unnecessary radiation or biological hazards. The radiopharmaceutical quality control section of the Radiation Protection Bureau has developed numerous *in vitro* and *in vivo* (mouse) analytical techniques to assess various product parameters which indirectly may provide an index of product efficacy. The derivation of specifications for these parameters is based on several factors. In order to minimize patient radiation dose and optimize clinical efficacy, the impurity content should be as low as possible. However, this ideal has to be tempered with what is technically feasible with current state of the art manufacturing techniques. The specifications presented in this report are the result of consideration of manufacturers' quality control lot release criteria and manufacturing procedures as well as our analytical studies and monographs published in the United States Pharmacopeia (USP).

For products monographed in the USP[3], the published specifications have generally been accepted, for example Tc 99m labelled macroaggregated albumin (MAA-Tc 99m) and Tc 99m labelled sulfur colloid. The latter requirements are at present being applied to all Tc 99m labelled RES imaging agents; should monographs be published for the other agents (albumin colloid, tin colloid, phytate) the specifications would probably be altered accordingly. The requirements and analytical methodology for the biodistribution of Tc 99m labelled bone imaging agents are somewhat different than the USP. Since urinary excretion of these compounds is appreciable, the specifications and results are based on retained activity rather than injected activity. Also, since the femur:muscle ratio appears to be a useful indicator in establishing clinical efficacy (i.e. bone:background ratio), this parameter has been included in our analyses. Specifications were proposed for Tc 99m labelled human serum albumin (HSA-Tc 99m) in a previous report[1], and these have been accepted by all Canadian licensed manufacturers. While specifications have been finalized for some of the other products, there has been only partial success in convincing manufacturers to voluntarily incorporate them into their lot release protocols. However, since the products which have been analysed have been satisfactory, it has not been considered necessary to impose specifications by action under the Food and Drug Regulations.

The applicable specifications are all included with the tabulated analytical results which appear later in this report and form the basis of determining the acceptability of each sample.

ANALYTICAL TECHNIQUES

The techniques used to analyse HSA-Tc 99m, MAA-Tc 99m and Tc 99m labelled bone imaging agents prepared from kits are described in detail elsewhere[4,5]. For HSA-Tc 99m and MAA-Tc 99m a single <u>in vitro</u> test was generally used to assess the overall quality of a preparation. If the result of the single test was questionable then more detailed studies were carried out. For HSA-Tc 99m preparations a trichloroacetic acid protein precipitation was employed; this procedure monitors for the combined presence of pertechnetate Tc 99m($^{99m}TcO_4^-$) and "reduced hydrolysed" Tc 99m ($^{99m}TcO_2$). For MAA-Tc 99m preparations filtration through Whatman No. 542 paper was deemed most suitable to monitor for the combined presence of $^{99m}TcO_4^-$, $^{99m}TcO_2$ and HSA-Tc 99m; the latter radiochemical impurity is often present because HSA is used as a stabilizer in some MAA kits. Detailed analyses were performed on

performed on Tc 99m labelled bone imaging agents up to and including the April 1981 samples. In order to commence development of high pressure liquid chromatography procedures, the assessment of the bone imaging agents was then restricted to just the chromatographic analyses. If the results of these analyses were equivocal, then more detailed studies would be carried out. In order to retain our analytical capabilities for all of the various preparations, complete analyses were carried out each quarter on at least one sample of each type.

The techniques used to analyse Tc 99m labelled reticuloendothelial system (RES) imaging agents are to be published in the near future; hence only a brief summary of the procedures will be documented here. The only significant radiochemical impurity likely to be present in Tc 99m labelled RES imaging agents is $^{99m}TcO_4^-$. While $^{99m}TcO_2$ may exist as a radiochemical impurity in radiocolloids, it would also be taken up by the RES and would contribute to the radioactivity in the target tissues. Hence its presence need not be quantitated. The kit used for the preparation of Tc 99m labelled albumin colloid, New England Nuclear Microlite, contains normal human serum albumin and medronate sodium as well as several other ingredients. Since there is a theoretical possibility that HSA-Tc 99m or Tc 99m labelled medronate sodium could be formed when this kit is reconstituted, the analytical methodology should also monitor for the possible presence of these two radiochemical impurities.

Unreacted free pertechnetate Tc 99m in Tc 99m labelled RES imaging agents is determined by paper chromatography (Whatman No. 1), with 85% methanol as the mobile phase[3]. The labelled colloid and $^{99m}TcO_2$ remain at the origin while $^{99m}TcO_4^-$ migrates with the solvent yielding an R_f of 0.5-0.7. The radiochemical purity of Tc 99m labelled albumin colloid is monitored by paper chromatography (Whatman No. 1 loaded with normal albumin) using nitrogen purged saline as the mobile phase[4]. In this system Tc 99m labelled albumin colloid as well as $^{99m}TcO_2$ remain at the origin while HSA-Tc 99m, $^{99m}TcO_4^-$ and Tc 99m labelled medronate sodium all migrate with the solvent yielding unresolved peaks with an R_f of 0.7-1.0. Biodistribution studies are conducted in a Health Protection Branch outbred strain of Swiss Webster mice and generally follow the USP monograph for Tc 99m labelled sulfur colloid[3]. Tissues of interest at 30 minutes post-injection are liver and spleen (where the labelled colloid will concentrate) and lungs (where larger particles would be trapped). Bone marrow is isolated and analysed only if the liver and spleen results are out of specification.

SAMPLE FORMULATIONS

Formulations which were listed on the product labelling of the tested samples are tabulated below.

MANUFACTURER	KIT SAMPLE	FORMULATION
Amersham International	Amerscan*MDP Kit	Each vial contains 15.6 mg medronate sodium, and 0.85 mg stannous fluoride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
Mallinckrodt	TechneScan* MAA	Each vial contains 2.0 mg macro-aggregated albumin, 0.5 mg normal serum albumin, 0.12 mg stannous chloride, 80 mg lactose, 24 mg succinic acid, and 1.4 mg sodium acetate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere; approximately 90% of the particles are between 10-40 micrometers with no particles greater than 150 micrometers, and there are approximately $8x10^5$ particles/vial.
	TechneScan* PYP	Each vial contains 12 mg sodium pyrophosphate, and 3.4 mg stannous chloride. sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	TechneColl*	Each preparation unit consists of a reaction vial containing 50 mg phosphoric acid in a volume

		of 2.0 mL, a two-compartment syringe containing 12 mg gelatin and 9 mg sodium chloride in a volume of 1.1 mL in one compartment and 12 mg sodium thiosulfate in a volume of 0.55 mL in the other compartment, and a two-compartment syringe containing 36 mg gelatin and 9 mg sodium chloride in a volume of 0.6 mL in one compartment and 544 mg sodium acetate and 4 mg disodium edetate in a volume of 1.0 mL in the other compartment, all sterile and pyrogen-free.
Medi-Physics	Lungaggregate* Reagent	Each ampoule contains 2.2 mL suspension consisting of 1.0 mg/mL macroaggregated albumin, 0.38 mg/mL stannous chloride in phosphate buffered sodium chloride solution at pH 4-7, and 2% benzyl alcohol, sterile and pyrogen-free; greater than 90% of the particles are between 10-90 micrometers, less than 1% are greater than 100 micrometers with no particles greater than 150 micrometers and there are approximately 500 000 particles/mL.
Merck Frosst	Frosstimage* Albumin	Each vial contains 50 mg human serum albumin, 0.2 mg stannous chloride dihydrate, and 2 mg potassium biphthalate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.

Frosstimage* MAA	Each vial contains 2.5 mg macroaggregated albumin, 0.1 mg stannous chloride dihydrate, 5 mg normal serum albumin, and 1.2 mg sodium chloride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmposphere; the majority of particles are between 10-70 micrometers with no particles greater than 150 micrometers and there are $4-8x10^6$ particles per vial.
Frosstimage* MDP	Each vial contains 10 mg medronate sodium, and 1.1 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
Frosstimage* Phytate	Each preparation unit consists of one vial containing 10 mg sodium phytate and 1 mg stannous chloride dihydrate in lyophilized form under a nitrogen atmosphere, and one vial containing 2.5 mL buffer solution (5 mg/mL calcium chloride dihydrate and 5 mg/mL potassium biphthalate), all sterile and pyrogen-free.
Frosstimage* Sulfur Colloid	Each preparation unit consists of one vial containing 3 mg/mL sodium thiosulfate, 0.65 mg/mL potassium perrhenate, and 4.25 mg/mL gelatin in a volume of 4 mL, one vial containing 1.5 mL of 1N hydrochloric acid, and one vial containing

		24.2 mg/mL tris-hydroxymethyl-aminomethane, 9 mg/mL sodium chloride, and 9 mg/mL benzyl alcohol in a volume of 7 mL, all sterile and pyrogen-free.
New England Nuclear	Cardiolite*	Each vial contains 25 mg human serum albumin, 0.1 mg stannous chloride dihydrate, 2 mg poloxamer 188 and 3.4 mg sodium chloride, sterile and pyrogen-free in lyophilized form.
	Pulmolite*	Each vial contains 1.0 mg macroaggregated albumin, 10 mg normal serum albumin, 10 mg sodium chloride, and 0.07 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form; at least 90% of the particles are between 10-90 micrometers with no particles greater than 150 micrometers and there are $3.6\text{-}6.5 \times 10^6$ particles/vial.
	Osteolite*	Each vial contains 10 mg medronate sodium, and 0.85 mg stannous chloride dihydrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	Pyrolite*	Each vial contains 10 mg sodium pyrophosphate, 30 mg sodium trimetaphosphate, and 1 mg stannous chloride, sterile and pyrogen-free

		in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	Microlite*	Each vial contains 1 mg albumin (human) colloid, 10 mg normal human serum albumin, 0.14 mg stannous chloride dihydrate, 1.2 mg poloxamer 188, 0.12 mg medronate sodium, and 10 mg sodium phosphate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form.
Union Carbide (Cintichem)	HSA Multidose Kit	Each vial contains 21 mg human serum albumin, and 0.23 mg stannous tartrate, sterile and pyrogen-free in lyophilized form under a nitrogen atmosphere.
	MAA Multidose Kit	Each vial contains 0.6 mL solution consisting of 0.34 mg macroaggregated albumin and 0.27 mg stannous tartrate in isotonic saline, sterile and pyrogen-free; at least 90% of the particles are within the range 15-90 micrometers with no particles exceeding 150 micrometers; there are approximately 2×10^6 particles/ vial.
	Sulfur Colloid Kit	Each preparation unit consists of a reaction vial containing 0.5 mL of 1.0 N hydrochloric acid, one syringe containing 1.1 mL aqueous solution of 1.9 mg anhydrous sodium

thiosulfate, and one syringe containing 5.3 mg gelatin in 2.1 mL of an aqueous buffer solution containing 177 mg sodium acetate, all sterile and pyrogen-free.

*Registered Trade Marks

RESULTS AND DISCUSSION

The analytical results (analyses are generally performed at least in triplicate) are summarized in the accompanying tables. Since samples were requested to be submitted every 3 months, samples from the same lot were often analysed on successive occasions. In such cases only the average result is shown in the tables, with a notation of the number of separate samples which were analysed. With the exception of the bone imaging agents, the absence of a result generally means that no analysis was performed. The lack of biodistribution results for the bone imaging agents is due to some problems being encountered with our analytical methodology.

All analytical results have an error associated with them. In order to assist readers in the interpretation and comparison of the tabulated results, the approximate one sigma errors (absolute) for the various procedures are summarized below:

all chromatography	± 1%
TCA precipitation	± 1%
filtration	± 1%
biodistribution	
lungs (MAA kits)	± 3%
lungs (RES kits)	± 1%
liver (MAA kits)	± 1%
liver (RES kits)	± 3%
kidneys	± 0.3%
blood (HSA kits)	± 2%
blood (other kits)	± 0.3%
skeleton	± 6%
spleen	± 1%
stomach	± 0.3%
urine	± 10%

Hence for a $^{99m}TcO_4^-$ result of 4%, there is a 68% probability that the value would lie between 3-5%. The one sigma error for the bone/muscle ratio is approximately 10-20% (relative); i.e., for a tabulated ratio of 200 the value would lie between 160 and 240.

With few exceptions, the test results for the various preparations are within the stipulated specifications. The results for the TCA protein precipitation assay of HSA-Tc 99m (tabulated as $^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$) are, in most instances, in good agreement with the sum of the individual chromatographic assessments, thus demonstrating the usefulness of the precipitation technique as an indicator of labelling efficiency. Initially the biodistribution results for the bone imaging kits were reported as a function of the injected activity. However, because of the significant and variable urinary excretion of these compounds, it was found that more reproducible results could be obtained if calculated in terms of retained activity. The specifications appearing in the tables are expressed as a function of retained activity.

REFERENCES

1. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Results of Quality Control Studies of Technetium 99m Labelled Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Environmental Health Directorate, 78-EHD-24 (1978).

2. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Results of Quality Control Studies of Technetium 99m Labelled Radiopharmsceuticals Prepared from Kits (1978-79), Environmental Health Directorate, 82-EHD-75 (1982).

3. United States Pharmacopeia, Twentieth Revision, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD.

4. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Analytical Techniques for the Determination of Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Part I, Environmental Health Directorate 77-EHD-16 (1977).

5. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J.: Analytical Techniques for the Determination of Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Prepared from Kits, Part II, Environmental Health Directorate 81-EHD-70 (1981).

Macroaggregated Albumin Kit
Mallinckrodt

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	> 10%	≤ 10%	≥ 80%	≤ 5%		
0939024		2%	96%	0.6%	0.4%	0.8%
0939038		3%				
0930003		0%				
0930010		0%				
0930027	0.7%	1%	89%	2%	1%	2%
0931001	0.5%	0.6%	96%	0.9%	0.5%	1%
0931020		1%(a)				

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
Medi-Physics

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯ 10%	≯ 10%	≮ 80%	≯ 5%		
L92621			94%	2%	0.3%	0.7%
L00251		2%				
L01651		2%				
L02901		4%				
L02981		2%				
L03301	0.1%	6%	92%	2%	0.7%	2%
L11331	1%(a)	2%(a)				

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
Merck Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯ 10%	≯ 10%	≮ 80%	≯ 5%		
B1159			95%	0.7%	0.5%	1%
B2379		3%				
C1261		3%(a)				
C1994	0.1%	4%(a)	87%	1%	1%	1%
D0212		2%				
D1096	1%	5%	93%	1%	1%	1%

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯ 10%	≯ 10%	≮ 80%	≯ 5%		
7042	1%	8%	87%	1%	0.6%	4%
7045	1%	7%	93%	1%	0.4%	3%
7047		4%				
7050	0.6%	7%(a)	87%	2%	0.8%	4%
7052		6%				
7059		8%	80%	3%	1%	6%
7060		7%				

(a) Average of two separate shipments

Macroaggregated Albumin Kit
Union Carbide
(Cintichem)

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Lungs	Liver	Kidneys	Blood
Specification	≯ 10%	≯ 10%	≮ 80%	≯ 5%		
C06E80M			89%	2%	2%	2%
K06I80M		3%				
N06K80M		0%				
U06C81M		1%				
F06G81M	0.4%	1%	93%	1%	0.5%	0.7%
J06I81M		1%				
006L81M		2%				
U06C82M		1%				

Serum Albumin (Human) Kit
Merck Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^- + ^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	≯ 10%	≯ 15%	≯ 20%	≮ 35%	≯ 15%		≯ 1%
B2117	0.8%	7%	10%	31%	11%	6%	0.8%
B3048	0%	1%	4%	39%	12%	8%	0.6%
C1037	1%	4%	4%	35%	14%	6%	0.6%
C1828	2%	7%	9%	35%	13%	7%	0.8%
C2876	1%(a)	5%(a)	9%(a)	41%	12%	7%	0.4%
D0215	0.8%	9%	4%	36%	12%	5%	0.6%

(a) Average of two separate shipments

Serum Albumin (Human) Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	≤ 10%	≤ 15%	≤ 20%	≤ 35%	≤ 15%		≤ 1%
8009	0.3%(a)	2%(a)	4%(a)	48%	13%	6%	0.5%
8010	2%(b)	3%(b)	6%(b)	46%(b)	12%(b)	7%(b)	0.4%(b)
8011	2%(b)	2%(b)	6%(b)	53%	10%	7%	0.6%

(a) Average of two separate shipments
(b) Average of three separate shipments

Serum Albumin (Human) Kit
Union Carbide
(Cintichem)

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	$^{99m}TcO_4^-$ + $^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION			
				Blood	Liver	Kidneys	Stomach
Specification	± 10%	± 15%	± 20%	± 35%	± 15%		± 1%
N08E80M	2%	6%	7%	37%	8%	5%	0.9%
O08H80M	5%	2%	6%				
P08A81M	3%(a)	4%(a)	8%(a)	45%(a)	13%(a)	6%(a)	0.6%
Q08G81M	3%	2%	7%	50%	15%	6%	0.5%
R08I81M	2%	8%	11%	49%	13%	6%	0.4%
S08C82M	7%	6%	8%	46%	15%	5%	0.4%

(a) Average of two separate shipments

Sodium Pyrophosphate Kit
Mallinckrodt

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION										
			Blood		Liver		Kidneys		Skeleton		Femur		Femur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Specification	± 10%					± 10%		± 10%		± 80%		± 2%	
0949047	0%	3%											
0940014	0%	2%											
0940021	0%	0.2%											
09400288	0%	0.8%	1%		0.6%		1%		49%		1%		68
0940042A	0%	3%											
0941008A	0%	0.4%	1%	3%	0.8%	1.6%	1%	2%	40%	75%	1%	2%	65
0941021B	0%	3%											
0941027A	0%	3%											

(a) Expressed as a percent of injected activity
(b) Expressed as a percent of retained activity

Medronate Sodium Kit
Amersham International

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION										
			Blood		Liver		Kidneys		Skeleton		Femur		Femur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Specification	≯10%					≯10%		≯10%		≮80%		≮2%	
150	0%	3%	0.6%		1%		0.8%		44%				236
162	0%	0.6%											
165	0%	0.4%	0.4%		3%		0.8%		51%				411
179	0.2%	0.5%	0.6%		0.4%		2%		40%				213
187	0%	2%											
C202	0.5%(c)	2%(c)	0.4%	1%	0.2%	0.6%	0.6%	1%	31%	96%	1%	3%	359
C223	0.3%	7%											

(a) Expressed as a percent of injected activity
(b) Expressed as a percent of retained activity
(c) Average of two separate shipments

Medronate Sodium Kit
Merck Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION										
			Blood		Liver		Kidneys		Skeleton		Femur		Femur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Specification	> 10%					> 10%		> 10%		< 80%		< 2%	
B2769	1%	0.6%											
C0248	1%	1%											
C1373	0%	1%											
C1375	0%	1%											
C1894	0%	4%											
D0427	0%	3%											
D0878	1%	0.6%											
D1100	0.2%	5%											

(a) Expressed as a percent of injected activity
(b) Expressed as a percent of retained activity

Sodium (Pyro- and Trimeta-) Phosphates Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION										
			Blood		Liver		Kidneys		Skeleton		Femur		Femur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Specification	≤ 10%					≥ 10%		≥ 10%		≤ 80%		≤ 2%	
4028	0%	7%											
4029	0%	0.2%											
4030	0%	0.5%	1%		0.6%		2%		37%		1%		65
4031	0%(c)	2%(c)	2% (c)	5%	2% (c)	2%	1% (c)	3%	37% (c)	88%	1% (c)	3%	70 (c)
4035	0%	4%											
4036	0%	5%											

(a) Expressed as a percent of injected activity
(b) Expressed as a percent of retained activity
(c) Average of two separate shipments

Medronate Sodium Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	$^{99m}TcO_2$	BIODISTRIBUTION										
			Blood		Liver		Kidneys		Skeleton		Femur		Femur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Specification	≤ 10%					≤ 10%		≤ 10%		≥ 80%		≥ 2%	
6026	0%	0.9%											
6028	2%	2%											
6031	0%(c)	0.6%(c)											
6036	0%	3%	0.4%		3%		1%		40%		1%		179
6040	0%	4%	0.6%	1%	0.8%	2%	0.7%	1%	48%	95%	1%	3%	364
6042	0.2%(c)	1%(c)											

(a) Expressed as a percent of injected activity
(b) Expressed as a percent of retained activity
(c) Average of two separate shipments

Sulfur Colloid Kit
Mallinckrudt

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Liver	Spleen	Lungs	Blood
Specification	≤ 8%	≥ 80%		≤ 5%	
0900003	4%	91%	3%		2%
0900017	2%	88%	2%	0.6%	1%
0900024	3%	88%	1%	2%	2%
0900027	2%	89%	2%	2%	1%
0901002	5%				
0901003	3%				

Phytate Colloid Kit
Merck Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Liver	Spleen	Lungs	Blood
Specification	≤ 8%	≥80%		≤5%	
C0773	0.8%	92%	3%	1%	0.4%
C1370	0%	90%	3%	1%	0.4%
C2001	0.5%(a)	90%(a)	3%(a)	2%(a)	0.5%(a)
C2418	1%(a)	89%	2%	3%	0.5%

(a) Average of two separate shipments

Sulfur Colloid Kit
Merck Frosst

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Liver	Spleen	Lungs	Blood
Specification	≯ 8%	≮ 80%		≯ 5%	
C1042	1%(a)	94%(a)	2%(a)	0.4%(a)	0.9%(a)
C1972	0.5%	92%	2%	0.6%	0.9%
C2845	0.3%(a)	94%(a)	1%(a)	1%(a)	0.5%(a)
D0954	0.7%	91%	1%	0.5%	1%

(a) Average of two separate shipments

Albumin (Human) Colloid Kit
New England Nuclear

LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	TOTAL UNBOUND Tc 99m	BIODISTRIBUTION			
			Liver	Spleen	Lungs	Blood
Specification	≯ 8%	≯ 8%	≮ 80%		≯ 5%	
1216	0.7%	7%	91%	3%	0.4%	2%
1217	0.5%(a)	5%(a)	84%(a)	2%(a)	0.4%(a)	3%(a)
1218	3%(a)		84%	3%	2%	2%
1219	1%	4%				

(a) Average of two separate shipments

Sulfur Colloid Kit

Union Carbide
(Cintichem)

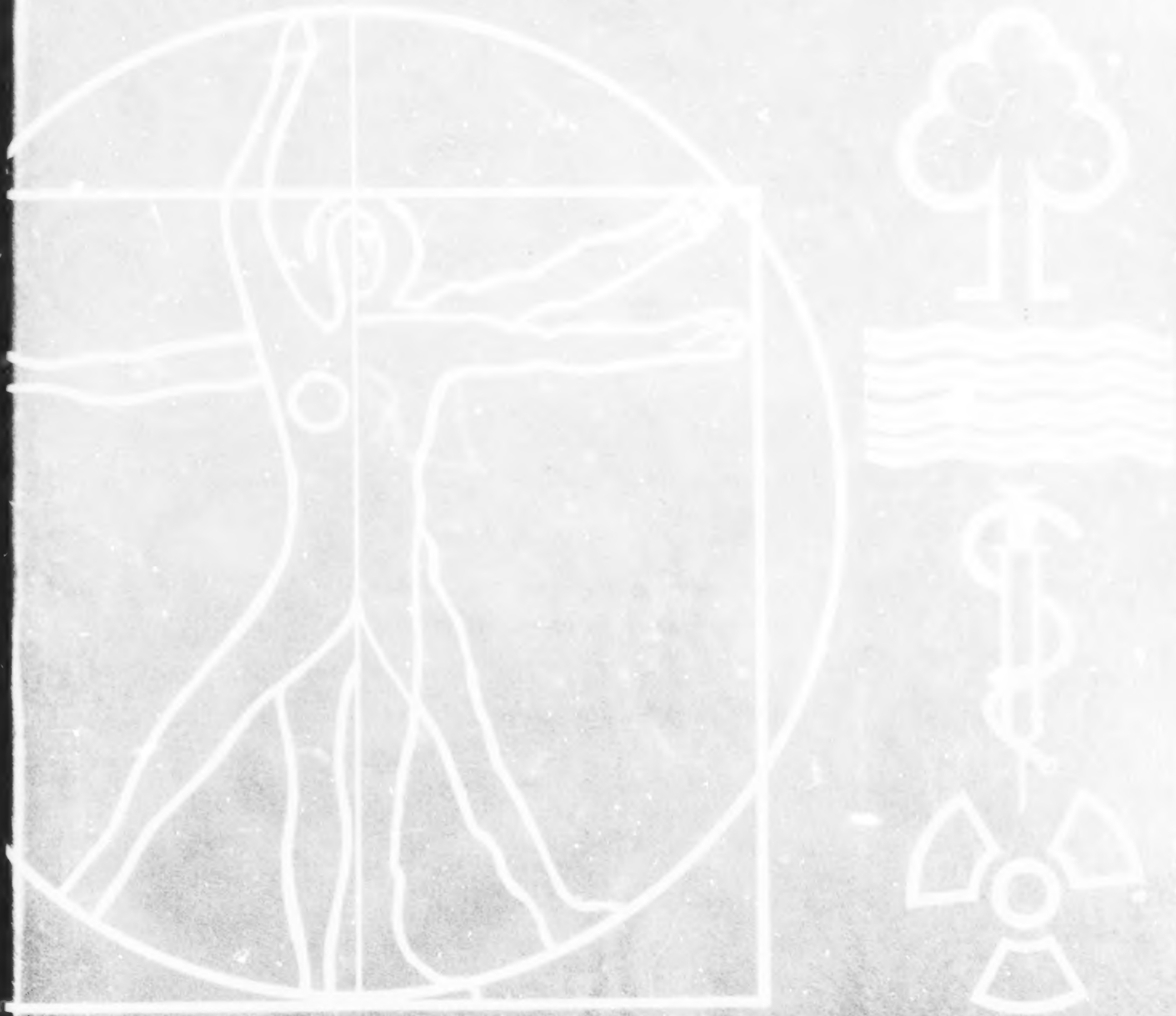
LOT NUMBER	$^{99m}TcO_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Liver	Spleen	Lungs	Blood
Specification	≯8%	≮80%		≯5%	
N13F81M	0.5%	94%	3%	0.8%	0.4%
W13I81M	0.2%	93%	2%	0.6%	0.4%
E13L81M	1%	91%	2%	1%	0.5%
H13B82M	3%	93%	2%	2%	0.7%
M13E82M	0.8%				
P13F82M	2%				

Canada

Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada

83-DHM-100

résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires (1980-81)



RÉSULTATS D'ÉTUDES DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ SUR LES MÉDICAMENTS RADIOACTIFS MARQUÉS AU TECHNÉTIUM 99m PRÉPARÉS À PARTIR DE NÉCESSAIRES (1980-1981)

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le ministre
de la Santé nationale et du Bien-être social

83-DHM-100

DES EXEMPLAIRES DE CE RAPPORT PEUVEUT ÊTRE OBTENUS DE LA

Direction des affaires publiques
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
5e étage
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A OK9

Also available in English under the title
"Results of Quality Control Studies of Technetium 99m
Labelled Radiopharmaceuticals Prepared from Kits (1980-81)"

SOMMAIRE

Le présent rapport résume les résultats des études de contrôle de la qualité effectuées sur de l'albumine sérique humaine, sur des macroagrégats d'albumine et sur des produits radiopharmaceutiques de scintigraphie des os et du système réticulo-endothélial, marqués au technétium 99m ($^{99}Tc^{m}$) et préparés à partir de nécessaires existant dans le commerce. Le rapport inclut toutes les analyses effectuées de janvier 1980 à décembre 1981 par la Section de contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques du Bureau de la radioprotection. Ces résultats ont été obtenus à la suite de diverses études de biodistribution réalisées in vitro et in vivo (souris). Le présent rapport est le troisième d'une série de rapports publiés à l'intention des services hospitaliers de médecine nucléaire et des fabricants de nécessaires dans le cadre de la politique gouvernementale visant à rendre plus accessibles les données relatives à des produits non brevetés.

Nous tenons à remercier les fabricants qui nous ont fourni les échantillons des produits étudiés dans le présent rapport.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Introduction	1
Spécifications	1
Techniques analytiques	3
Composition des échantillons	4
Résultats et discussion	11
Références	13
Tableaux	14

INTRODUCTION

Le Bureau de la radioprotection de Santé et Bien-être social Canada dirige un programme de surveillance de la qualité des produits radiopharmaceutiques marqués au $^{99}Tc^{m}$, préparés à partir de nécessaires commerciaux. Ces nécessaires contiennent tous les ingrédients, sauf le $^{99}Tc^{m}$, pour préparer les médicaments radioactifs. Ces produits sont inclus dans l'Annexe C de la Loi des aliments et drogues, et sont soumis aux exigences de la Division 3 de la partie C du Règlement.

Le présent rapport résume les résultats des analyses effectuées sur des nécessaires d'albumine sérique humaine (HSA), de macroagrégats d'albumine (MAA) et de produits de scintigraphie osseuse, provenant de six fabricants en 1980 et en 1981. Au début, les nécessaires de scintigraphie osseuse comprenaient du médronate sodium, de l'étidronate sodium, du pyrophosphate de sodium ainsi que des pyro- et des triméta-phosphates de sodium. En avril 1981, tous les fabricants canadiens détenteurs de permis avaient décidé de cesser la distribution de la préparation contenant de l'étidronate sodium. Les nécessaires servant à la préparation de produits de scintigraphie du système réticulo-endothélial (RES) (colloïdes de soufre, colloïdes d'albumine et phytate) furent ajoutés au programme en juillet 1980. Le nécessaire de colloïde d'étain d'Amersham n'a pas été disponible avant avril 1982. Les rapports précédents [1,2] présentaient les résultats obtenus pour les échantillons reçus avant la fin de 1979.

SPÉCIFICATIONS

Ce qui détermine finalement la qualité des produits radioactifs préparés à partir de nécessaires, c'est leur efficacité clinique. La notion d'efficacité clinique est difficile à déterminer de façon quantitative, car elle inclut beaucoup de paramètres. Cependant, on peut en général la définir comme étant l'aptitude d'un produit radiopharmaceutique à fournir des données cliniques utiles sans exposer le patient à des rayonnements ou à des dangers biologiques inutiles. La Section du contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques du Bureau de la radioprotection a mis au point de nombreuses méthodes analytiques <u>in vitro</u> et <u>in vivo</u> (souris) pour évaluer divers paramètres pouvant donner indirectement un indice de l'efficacité du produit. L'établissement de spécifications concernant ces paramètres est fondé sur plusieurs facteurs. Afin de minimiser la dose de rayonnement reçue par le patient et d'optimiser l'efficacité clinique, la teneur en impureté doit être aussi faible que possible, compte tenu des techniques de préparation actuelles.

Les spécifications apparaissant dans le présent rapport ont été établies après considération de quatre facteurs, soit les critères de contrôle de la qualité appliqués par le fabricant sur la mise en circulation des lots, les techniques de préparation, les études analytiques effectuées par Santé et Bien-être social Canada et les monographies publiées dans United States Pharmacopeia (USP).

Dans le cas des produits apparaissant dans l'USP [3] (par exemple, les macroagrégats d'albumine marqués au $^{99}Tc^{m}$ (MAA-$^{99}Tc^{m}$) et les colloïdes de soufre marqués au $^{99}Tc^{m}$), on a en général accepté les spécifications publiées. Présentement, les dernières exigences sont appliquées à tous les produits de scintigraphie du système réticulo-endothélial marqués au $^{99}Tc^{m}$; s'il y avait publication de monographies sur les autres produits (colloïdes d'albumine, colloïdes d'étain, phytate), les spécifications seraient probablement modifiées en conséquence. Les exigences et les méthodes analytiques relatives à la biodistribution des produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^{m}$ sont quelque peu différentes de celles de l'USP. Comme l'excrétion urinaire de ces composés est appréciable, les spécifications et les résultats sont basés sur l'activité des produits retenus plutôt que sur l'activité des produits injectés. De même, puisque le rapport fémur: muscle semble être un indicateur utile pour déterminer l'efficacité clinique (c'est-à-dire rapport os: fond), ce paramètre a été inclus dans nos analyses. Dans un rapport antérieur [1], des spécifications ont été proposées pour l'albumine sérique humaine marquée au $^{99}Tc^{m}$ (HSA-$^{99}Tc^{m}$) et elles ont été acceptées par tous les fabricants canadiens détenteurs d'un permis. Bien qu'on ait établi des spécifications pour certains des autres produits, nous n'avons pas réussi à convaincre tous les fabricants de les inclure volontairement dans leur protocole de mise en circulation des lots. Cependant, puisque les produits analysés étaient satisfaisants, on n'a pas jugé nécessaire d'imposer de spécifications en vertu du Règlement sur les aliments et drogues.

Les spécifications applicables sont toutes incluses dans les tableaux des résultats analytiques apparaissant plus loin dans le présent rapport; elles constituent la base pour déterminer l'acceptabilité de chaque échantillon.

TECHNIQUES ANALYTIQUES

Les techniques servant à l'analyse de la HSA-$^{99}Tc^m$, des MAA-$^{99}Tc^m$, ainsi que des produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^m$, préparés à partir de nécessaires, sont décrites ailleurs. Dans le cas de la HSA-$^{99}Tc^m$ et des MAA-$^{99}Tc^m$, on s'est servi en général d'une seule épreuve in vitro pour évaluer la qualité globale d'une préparation. Lorsque le résultat de l'épreuve était douteux, on a procédé à des études plus poussées. Dans le cas des préparations de HSA-$^{99}Tc^m$, on procédait par précipitation des protéines à l'acide trichloracétique pour contrôler simultanément la présence de $^{99}Tc^m$ sous forme de pertechnétate ($^{99}Tc^mO_4^-$) et sous forme de technétium "réduit et hydrolysé" ($^{99}Tc^mO_2$). Dans le cas des préparations de MAA-$^{99}Tc^m$, on a trouvé que la filtration sur papier Whatman n° 542 était la méthode la plus appropriée de contrôler simultanément la présence de $^{99}Tc^mO_4^-$, de $^{99}Tc^mO_2$ et de HSA-$^{99}Tc^m$; cette dernière impureté radiochimique est souvent présente car la HSA est utilisée comme stabilisant dans certains nécessaires de MAA. Des analyses détaillées ont été effectuées sur les échantillons de produits de scintigraphie osseuse marqués au $^{99}Tc^m$ reçus jusqu'en avril 1981 inclusivement. Afin de commencer à mettre au point les méthodes de chromatographie liquides à haute pression, l'évaluation des produits de scintigraphie osseuse fut alors limitée aux dosages chromatographiques. Lorsque le résultat de ces dosages était équivoque, on effectuait alors des études plus poussées. Dans le but de conserver notre capacité à analyser chacune des diverses préparations, nous avons effectué des analyses complètes à chaque trimestre sur au moins un échantillon de chaque type.

Vu que les techniques utilisées pour analyser les produits de scintigraphie du système réticulo-endothélial (RES), seront publiées prochainement, on se contentera de donner un bref résumé des modes opératoires. Le $^{99}Tc^mO_4^-$ est la seule impureté radiochimique importante susceptible d'être présente dans les produits de scintigraphie. Le $^{99}Tc^mO_2$ peut constituer une impureté radiochimique des radiocolloïdes, auquel cas il serait capté par le RES et s'ajouterait à la radioactivité dans les tissus cibles. Il n'y a donc pas lieu de le doser. Le nécessaire utilisé pour préparer le colloïde d'albumine marqué au $^{99}Tc^m$, le New England Nuclear Microlite, contient de l'albumine sérique humaine normale et du médronate sodium, ainsi que plusieurs autres ingrédients. Étant donné qu'il peut théoriquement y avoir formation de HAS-$^{99}Tc^m$ ou de médronate sodium marqué au $^{99}Tc^m$ lors de la reconstitution, la méthode analytique devrait permettre également de contrôler ces deux impuretés radiochimiques.

Le pertechnétate libre non réagi présent dans les produits de scintigraphie du RES est dosé par chromatographie sur papier (Whatman n° 1), en utilisant du méthanol 85 % comme éluant (3). Le colloïde marqué et le $^{99}Tc^{m}O_2$ restent à l'origine, alors que le $^{99}Tc^{m}O_4^-$ migre avec le solvant, a un taux d'élution (R_f) de 0,5-0,7. La pureté radiochimique du colloïde d'albumine marquée au $^{99}Tc^{m}$ est contrôlée par chromatographie sur papier (Whatman n° 1 saturé d'albumine normale) en éluant avec un soluté physiologique purgé à l'azote (4). Dans ce système, le colloïde d'albumine marquée ainsi que le $^{99}Tc^{m}O_2$ restent à l'origine alors que la HSA-$^{99}Tc^{m}$, le $^{99}Tc^{m}O_4^-$ et le médronate sodium marqués au $^{99}Tc^{m}$ migrent avec l'éluant, ce qui donne des pics non résolus ayant un R_f de 0,7-1,0. Des études de biodistribution sont effectuées à la Direction générale de la protection de la santé à l'aide de souris de la souche Swiss Webster. Elles concordent généralement avec la monographie de l'USP sur le colloïde de soufre marqué au $^{99}Tc^{m}$ (3). Les tissus qui présentent un intérêt 30 minutes après l'injection sont le foie et la rate (où le colloïde marqué se concentre) et les poumons (où les particules plus grosses sont piégées). La moelle osseuse n'est isolée et analysée que si les résultats obtenus sur le foie et la rate dépassent les spécifications.

COMPOSITION DES ÉCHANTILLONS

Voici la composition des échantillons analysés, telle qu'elle est mentionnée sur les étiquettes des produits.

FABRICANT	ÉCHANTILLON	COMPOSITION
Amersham International	Nécessaire *MDP Amerscan	Chaque flacon contient 15,6 mg de médronate sodium et 0,85 mg de fluorure stanneux, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.

Mallinckrodt	*MAA TechneScan	Chaque flacon contient 2,0 mg de macroagrégats d'albumine, 0,5 mg d'albumine sérique normale, 0,12 mg de chlorure stanneux, 80 mg de lactose, 24 mg d'acide succinique et 1,4 mg d'acétate de sodium, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote; environ 90 % des particules ont un diamètre compris entre 10 et 40 micromètres et aucune particule n'a un diamètre supérieur à 150 micromètres; il y a environ 8×10^6 particules par flacon.
	*PYP TechneScan	Chaque flacon contient 12 mg de pyrophosphate de sodium et 3,4 mg de chlorure stanneux, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.
	TechneColl*	Chaque préparation comprend un flacon réactionnel contenant 50 mg d'acide phosphorique dans un volume de 2,0 mL, une seringue à deux compartiments contenant dans l'un des compartiments 12 mg de gélatine et 9 mg de chlorure de sodium dans un volume de 1,1 mL et dans l'autre 12 mg de thiosulfate de sodium dans un volume de 0,55 mL, et une autre

		seringue à deux compartiments contenant dans l'un des compartiments 36 mg de gélatine et 9 mg de chlorure de sodium dans un volume de 0,6 mL et dans l'autre 544 mg d'acétate de sodium et 4 mg d'édétate disodique dans un volume de 1,0 mL, le tout à l'état stérile et apyrogène.
Medi-Physics	Réactif Lungaggregate*	Chaque ampoule contient 2,2 mL d'une suspension constituée de 1,0 mg/mL de macroagrégats d'albumine, 0,38 mg/mL de chlorure stanneux dans une solution de chlorure de sodium tamponnée au phosphate à un pH de 4-7 et 2 % d'alcool benzylique, le tout à l'état stérile et apyrogène; plus de 90 % des particules ont un diamètre compris entre 10 et 90 micromètres, moins de 1 % ont un diamètre de plus de 100 micromètres et aucune particule n'a un diamètre supérieur à 150 micromètres; il y a environ 500 000 particules par millilitre.
Merck Frosst	Albumine Frosstimage*	Chaque flacon contient 50 mg d'albumine sérique humaine, 0,2 mg de chlorure stanneux dihydrate et 2 mg de biphtalate de potassium, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.

MAA Frosstimage*	Chaque flacon contient 2,5 mg de macroagrégats d'albumine, 0,1 mg de chlorure stanneux dihydrate, 5 mg d'albumine sérique normale et 1,2 mg de chlorure de sodium, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote; la plupart des particules ont un diamètre compris entre 10 et 70 micromètres et aucune particule n'a un diamètre supérieur à 150 micromètres; il y a 4-8 x 10^6 particules par flacon.
MDP Frosstimage*	Chaque flacon contient 10 mg de médronate sodium et 1,1 mg de chlorure stanneux dihydrate, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.
Phytate Frosstimage*	Chaque préparation comprend un flacon contenant 10 mg de phytate de sodium et 1 mg de chlorure stanneux dihydrate, le tout à l'état lyophilisé sous une atmosphère d'azote, ainsi qu'un flacon contenant 2,5 mL d'une solution tampon (5 mg/mL de chlorure de calcium dihydrate et 5 mg/mL de biphtalate de potassium), le tout à l'état stérile et apyrogène.

	Colloïde de soufre Frosstimage*	Chaque préparation comprend un flacon contenant 3 mg/mL de thiosulfate de sodium, 0,65 mg/mL de perrhénate de potassium et 4,25 mg/mL de gélatine dans un volume de 4 mL, un autre flacon contenant 1,5 mL d'acide chlorhydrique 1 N et un troisième flacon contenant 24,2 mg/mL de tris-hydroxyméthyl-aminométhane, 9 mg/mL de chlorure de sodium et 9 mg/mL d'alcool benzylique dans un volume de 7 mL, le tout à l'état stérile et apyrogène.
New England Nuclear	Cardiolite*	Chaque flacon contient 25 mg d'albumine sérique humaine, 0,1 mg de chlorure stanneux dihydrate, 2 mg de poloxamer 188 et 3,4 mg de chlorure de sodium, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène.
	Pulmolite*	Chaque flacon contient 1,0 mg de macroagrégats d'albumine, 10 mg d'albumine sérique normale, 10 mg de chlorure de sodium et 0,07 mg de chlorure stanneux dihydrate, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène; au moins 90 % des particules ont un diamètre compris entre 10 et 90 micromètres et

		aucune perticule n'a un diamètre supérieur à 150 micromètres; il y a 3,6-6,5 x 10^6 particules par flacon.
	Ostelite*	Chaque flacon contient 10 mg de médronate sodium et 0,85 mg de chlorure stanneux dihydrate, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.
	Pyrolite*	Chaque flacon contient 10 mg de pyrophosphate de sodium, 30 mg de trimétaphosphate de sodium et 1 mg de chlorure stanneux, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.
	Microlite*	Chaque flacon contient 1 mg d'un colloïde d'albumine (humaine), 10 mg d'albumine sérique humaine normale, 0,14 mg de chlorure stanneux dihydrate, 1,2 mg de poloxamer 188, 0,12 mg de médronate sodium et 10 mg de phosphate de sodium, le tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène.
Union Carbide (Cintichem)	Nécessaire Multidose HSA	Chaque flacon contient 21 mg d'albumine sérique humaine et 0,23 mg de tartrate stanneux, le

	tout à l'état lyophilisé, stérile et apyrogène sous une atmosphère d'azote.
Nécessaire Multidose MAA	Chaque flacon contient 0,6 mL d'une solution constituée de 0,34 mg de macroagrégats d'albumine et de 0,27 mg de tartrate stanneux dans un soluté physiologique salin isotonique, le tout à l'état stérile et apyrogène; au moins 90 % des particules ont un diamètre compris entre 15 et 90 micromètres et aucune particule n'a un diamètre supérieur à 150 micromètres; il y a environ 2 x 10^6 particules par flacon.
Nécessaire Colloïde de soufre	Chaque préparation comprend un flacon réactionnel contenant 0,5 mL d'acide chlorhydrique 1,0 N, une seringue contenant 1,1 mL d'une solution aqueuse constituée de 1,9 mg de thiosulfate de sodium anhydre, et une autre seringue contenant 5,3 mg de gélatine dans 2,1 mL d'une solution tampon aqueuse contenant 177 mg d'acétate de sodium, le tout à l'état stérile et apyrogène.

*Marques de commerce déposées

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les résultats des analyses (effectuées en général au moins trois fois) sont résumés dans les tableaux ci-jointe. Comme des échantillons devraient être soumis tous les 3 mois, des échantillons du même lot ont souvent été analysés successivement. Dans ces cas, seul le résultat moyen apparaît dans les tableaux, suivi d'une indication du nombre d'échantillons distincts analysés. Sauf pour les produits de scintigraphie osseuse, l'absence de résultat signifie en général qu'aucune analyse n'a été effectuée. Le nombre peu élevé de résultats sur la biodistribution des produits de scintigraphie osseuse provient de certains problèmes dans notre méthode analytique.

Chaque résultat analytique est entaché d'une erreur. Afin d'aider le lecteur à interpréter et à comparer les résultats des tableaux, voici un résumé des erreurs types (absolues) approximatives des diverses méthodes.

Toutes les analyses par chromotographie	± 1 %
Précipitation au TCA	± 1 %
Filtration	± 1 %
Biodistribution	
poumons (nécessaires MAA)	± 3 %
poumons (nécessaires RES)	± 1 %
foie (nécessaires MAA)	± 1 %
foie (nécessaires RES)	± 3 %
reins	± 0,3 %
sang (nécessaires HSA)	± 2 %
sang (autres nécessaires)	± 0,3 %
squelette	± 6 %
rate	± 1 %
estomac	± 0,3 %
urine	± 10 %

Donc, pour un résultat de 4 % avec le $^{99}Tc^{m}O_4^-$, il y a une probabilité de 68 % que la valeur se situe entre 3-5 %. Dans le cas du rapport os/muscle, l'erreur type est d'environ 10-20 % (erreur relative); ainsi, pour un rapport de 200, la valeur se situerait entre 160 et 240.

À quelques exceptions près, les résultats d'analyse des diverses préparations se situent à l'intérieur des spécifications stipulées. Dans la plupart des cas, les résultats pour la HSA-$^{99}Tc^{m}$ analysée par précipitation des protéines au TCA (apparaissant dans les tableaux sous forme de $^{99}Tc^{m}O_4^-$ + $^{99}Tc^{m}O_2$) concordent bien avec la somme des résultats chromatographiques individuels et montrent que la technique de précipitation est un contrôle fiable de l'efficacité du marquage. Au début, on présentait les résultats sur la biodistribution des produits de scintigraphie osseuse en fonction de l'activité du produit injecté. Cependant, vu l'importance et la variabilité de la quantité de ces composés excrétée par voie urinaire, on a constaté qu'on pouvait obtenir des résultats plus reproductibles si les calculs étaient effectués en tenant compte plutôt de l'activité du produit retenu. Les résultats apparaissant aux tableaux ont été calculés selon cette dernière méthode.

RÉFÉRENCES

1. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J., Résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires, Direction de l'hygiène du milieu, 78-DHM-24 (1978).

2. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J., Résultats d'études de contrôle de la qualité sur les médicaments radioactifs marqués au technétium 99m préparés à partir de nécessaires (1978-79), Direction de l'hygiène du milieu, 82-DHM-75 (1982).

3. United States Pharmacopeia, vingtième révision, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD.

4. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J., Techniques analytiques relatives à la détermination de la pureté radiochimique des produits radiopharmaceutiques, 1re partie, Direction de l'hygiène du milieu, 77-DHM-16 (1977).

5. McLean, J.R., Rockwell, L.J., Welsh, W.J., Techniques analytiques relatives à la détermination de la pureté radiochimique des produits radiopharmaceutiques, 2e partie, Direction de l'hygiène du milieu, 81-DHM-70 (1981).

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Mallinckrodt

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DE $^{99}Tc^{m}$ LIBRE	BIODISTRIBUTION			
			POUMONS	FOIE	REINS	SANG
Spécification	⩾10%	⩾10%	⩽80%	⩾5%		
0939024		2%	96%	0,6%	0,4%	0,8%
0939038		3%				
0930003		0%				
0930010		0%				
0930027	0,7%	1%	89%	2%	1%	2%
0931001	0,5%	0,6%	96%	0,9%	0,5%	1%
0931020		1%(a)				

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Medi-physics

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DE $^{99}Tc^{m}$ LIBRE	BIODISTRIBUTION			
			POUMONS	FOIE	REINS	SANG
Spécification	⩽ 10%	⩽ 10%	⩾ 80%	⩽ 5%		
L92621			94%	2%	0,3%	0,7%
L00251		2%				
L01651		2%				
L02901		4%				
L02981		2%				
L03301	0,1%	6%	92%	2%	0,7%	2%
L11331	1%(a)	2%(a)				

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Merck Frosst

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DE $^{99}Tc^{m}$ LIBRE	BIODISTRIBUTION			
			POUMONS	FOIE	REINS	SANG
Spécification	⩽10%	⩽10%	⩾80%	⩽5%		
B1159			95%	0,7%	0,5%	1%
B2379		3%				
C1261		3%(a)				
C1994	0,1%	4%(a)	87%	1%	1%	1%
D0212		2%				
D1096	1%	5%	93%	1%	1%	1%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
New England Nuclear

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DE $^{99}Tc^{m}$ LIBRE	BIODISTRIBUTION			
			POUMONS	FOIE	REINS	SANG
Spécification	⩾10%	⩾10%	⩽80%	⩾5%		
7042	1%	8%	87%	1%	0,6%	4%
7045	1%	7%	93%	1%	0,4%	3%
7047		4%				
7050	0,6%	7%(a)	87%	2%	0,8%	4%
7052		6%				
7059		8%	80%	3%	1%	6%
7060		7%				

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de macroagrégats d'albumine
Union Carbide
(Cintichem)

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DE $^{99}Tc^{m}$ LIBRE	BIODISTRIBUTION			
			POUMONS	FOIE	REINS	SANG
Spécification	⩽10%	⩽10%	⩾80%	⩽5%		
C06E80M			89%	2%	2%	2%
K06I80M		3%				
N06K80M		0%				
U06C81M		1%				
F06G81M	0,4%	1%	93%	1%	0,5%	0,7%
J06I81M		1%				
006L81M		2%				
U06C82M		1%				

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
Merck Frosst

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	$^{99}Tc^{m}O_4^-$ + $^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	⩽ 10%	⩽ 15%	⩽ 20%	⩾ 35%	⩽ 15%		⩽ 1%
B2117	0,8%	7%	10%	31%	11%	6%	0,8%
B3048	0%	1%	4%	39%	12%	8%	0,6%
C1037	1%	4%	4%	35%	14%	6%	0,6%
C1828	2%	7%	9%	35%	13%	7%	0,8%
C2876	1%(a)	5%(a)	9%(a)	41%	12%	7%	0,4%
D0215	0,8%	9%	4%	36%	12%	5%	0,6%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
New England Nuclear

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	$^{99}Tc^{m}O_4^- + {}^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	⩽ 10%	⩽ 15%	⩽ 20%	⩾ 35%	⩽ 15%		⩽ 1%
8009	0,3%(a)	2%(a)	4%(a)	48%	13%	6%	0,5%
8010	2%(b)	3%(b)	6%(b)	46%(b)	12%(b)	7%(b)	0,4%(b)
8011	2%(b)	2%(b)	6%(b)	53%	10%	7%	0,6%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes
(b) Moyenne de trois expéditions distinctes

Nécessaire d'albumine sérique (humaine)
Union Carbide
(Cintichem)

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	$^{99}Tc^{m}O_4^- + {}^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION			
				Sang	Foie	Reins	Estomac
Spécification	⩽ 10%	⩽ 15%	⩽ 20%	⩽ 35%	⩽ 15%		⩽ 1%
N08E80M	2%	6%	7%	37%	8%	5%	0,9%
O08H80M	5%	2%	6%				
P08A81M	3%(a)	4%(a)	8%(a)	45%(a)	13%(a)	6%(a)	0,6%
Q08G81M	3%	2%	7%	50%	15%	6%	0,5%
R08I81M	2%	8%	11%	49%	13%	6%	0,4%
S08C82M	7%	6%	8%	46%	15%	5%	0,4%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de pyrophosphate de sodium
Mallinckrodt

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION										
			Sang		Foie		Reins		Squelette		Fémur		Fémur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Spécification	⩽10%					⩽10%		⩽10%		⩽80%		⩽2%	
0949047	0%	3%											
0940014	0%	2%											
0940021	0%	0,2%											
09400288	0%	0,8%	1%		0,6%		1%		49%		1%		68
0940042A	0%	3%											
0941008A	0%	0,4%	1%	3%	0,8%	1,6%	1%	2%	40%	75%	1%	2%	65
0941021B	0%	3%											
0941027A	0%	3%											

(a) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit injecté
(b) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit retenu

Nécessaire de médronate sodium
Amersham International

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION										
			Sang		Foie		Reins		Squelette		Fémur		Fémur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Spécification	≯ 10%					≯10%		10%		≮ 80%		≮ 2%	
150	0%	3%	0,6%		1%		0,8%		44%				236
162	0%	0,6%											
165	0%	0,4%	0,4%		3%		0,8%		51%				411
179	0,2%	0,5%	0,6%		0,4%		2%		40%				213
187	0%	2%											
C202	0,5%(c)	2%(c)	0,4%	1%	0,2%	0,6%	0,6%	1%	31%	96%	1%	3%	359
C223	0,3%	7%											

(a) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit injecté
(b) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit retenu
(c) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de médronate sodium
Merck Frosst

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION										
			Sang		Foie		Reins		Squelette		Fémur		Fémur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Spécification	≯10%					≯10%		≯10%		≮80%		≮2%	
B2769	1%	0,6%											
C0248	1%	1%											
C1373	0%	1%											
C1375	0%	1%											
C1894	0%	4%											
D0427	0%	3%											
D0878	1%	0,6%											
D1100	0,2%	5%											

(a) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit injecté
(b) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit retenu

Nécessaire de (pyro- et triméta-) phosphates de sodium
New England Nuclear

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION										
			Sang		Foie		Reins		Squelette		Fémur		Fémur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Spécification	> 10%					> 10%		> 10%		< 80%		< 2%	
4028	0%	7%											
4029	0%	0,2%											
4030	0%	0,5%	1%		0,6%		2%		37%		1%		65
4031	0%(c)	2%(c)	2% (c)	5%	2% (c)	2%	1% (c)	3%	37% (c)	88%	1% (c)	3%	70 (c)
4035	0%	4%											
4036	0%	5%											

(a) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit injecté
(b) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit retenu
(c) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de médronate sodium
New England Nuclear

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	$^{99}Tc^{m}O_2$	BIODISTRIBUTION										
			Sang		Foie		Reins		Squelette		Fémur		Fémur / Muscle
			(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	
Spécification	⩽ 10%					⩽ 10%		⩽ 10%		⩾ 80%		⩾ 2%	
6026	0%	0,9%											
6028	2%	2%											
6031	0%(c)	0,6%(c)											
6036	0%	3%	0,4%		3%		1%		40%		1%		179
6040	0%	4%	0,6%	1%	0,8%	2%	0,7%	1%	48%	95%	1%	3%	364
6042	0,2%(c)	1%(c)											

(a) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit injecté
(b) Exprimée en pourcentage de l'activité du produit retenu
(c) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de colloïde de soufre
Mallinckrodt

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Foie	Rate	Poumons	Sang
Spécification	⩽ 8%	⩾ 80%		⩽ 5%	
0900003	4%	91%	3%		2%
0900017	2%	88%	2%	0,6%	1%
0900024	3%	88%	1%	2%	2%
0900027	2%	89%	2%	2%	1%
0901002	5%				
0901003	3%				

Nécessaire de colloïde de phytate
Merck Frosst

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Foie	Rate	Poumons	Sang
Spécification	⩾ 8%	⩽ 80%		⩾ 5%	
C0773	0,8%	92%	3%	1%	0,4%
C1370	0%	90%	3%	1%	0,4%
C2001	0,5%(a)	90%(a)	3%(a)	2%(a)	0,5%(a)
C2418	1%(a)	89%	2%	3%	0,5%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de colloïde de soufre
Merck Frosst

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Foie	Rate	Poumons	Sang
Spécification	⩽ 8%	⩾ 80%		⩽ 5%	
C1042	1%(a)	94%(a)	2%(a)	0,4%(a)	0,9%(a)
C1972	0,5%	92%	2%	0,6%	0,9%
C2845	0,3%(a)	94%(a)	1%(a)	1%(a)	0,5%(a)
D0954	0,7%	91%	1%	0,5%	1%

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de colloïde d'albumine (humaine)
New England Nuclear

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	TOTAL DU $^{99}Tc^{m}$	BIODISTRIBUTION			
			Foie	Rate	Poumons	Sang
Spécification	≯ 8%	≯ 8%	≮ 80%		≯ 5%	
1216	0,7%	7%	91%	3%	0,4%	2%
1217	0,5%(a)	5%(a)	84%(a)	2%(a)	0,4%(a)	3%(a)
1218	3%(a)		84%	3%	2%	2%
1219	1%	4%				

(a) Moyenne de deux expéditions distinctes

Nécessaire de colloïde de soufre

Union Carbide
(Cintichem)

NUMÉRO DU LOT	$^{99}Tc^{m}O_4^-$	BIODISTRIBUTION			
		Foie	Rate	Poumons	Sang
Spécification	≯ 8%	≮ 80%		≯ 5%	
N13F81M	0,5%	94%	3%	0,8%	0,4%
W13I81M	0,2%	93%	2%	0,6%	0,4%
E13L81M	1%	91%	2%	1%	0,5%
M13B82M	3%	93%	2%	2%	0,7%
M13E82M	0,8%				
P13F82M	2%				